



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

International Application of
Philippe Becourt, et al

Examiner: Not Yet Assigned

Group Art Unit.: Not Yet Assigned

Application No.: 10/735,538

Filed: December 12, 2003

Title: **Pharmaceutical Formulation Having A
Masked Taste And Method For The
Production Thereof**

CERTIFICATE OF MAILING (37 CFR 1.8a)

I hereby certify that this paper (along with any referred to as being attached or enclosed) is being deposited with the United States Postal Service on the date shown below with sufficient postage as first class mail in an envelope addressed to the: Commissioner for Patents, P. O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

Date of Deposit

12/30/03

Maribel Mendez

(Type or print name of person mailing paper)

Maribel Mendez

(Signature of person mailing paper)

Mail Stop

Commissioner for Patents

P. O. Box 1450

Alexandria, VA 22313-1450

**SUBMISSION AND REQUEST FOR ENTRY
OF PRIORITY PAPERS 37 C.F.R. § 1.55(a)**

Applicants submit herewith a certified copy of French application(s), 0108157, filed on June 21, 2001, for which priority is claimed in the above-identified application.

This submission and request for entry is being made to satisfy the requirements under 35 U.S.C. § 119. Please note that no fees are associated with the entry of the priority documents since they are being timely submitted prior to the date the issue fee is due.

Respectfully submitted,

Balaram Gupta

Balaram Gupta, Reg. No. 40,009

Attorney/Agent for Applicant

Aventis Pharmaceuticals Inc.

Patent Department

Route #202-206 / P.O. Box 6800

Bridgewater, New Jersey 08807-0800





BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

01 DEC. 2003

Fait à Paris, le

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2



Remplir impérativement la 2ème page.

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 190600

REMISE DES PIÈCES DATE 21 JUIN 2001 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0108157 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 21 JUIN 2001		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE Monsieur ROUSSEAU Pierrick Aventis Pharma S.A. Département des Brevets 102, Route de Noisy 93235 ROMAINVILLE CEDEX	
Vos références pour ce dossier (facultatif) ML/2551			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N° _____ Date ____/____/____ N° _____ Date ____/____/____	
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/> N° _____ Date ____/____/____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Formulation pharmaceutique au goût masqué et son procédé de préparation.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		Aventis Pharma S.A.	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme à Directoire et Conseil de Surveillance	
N° SIREN		3 . 0 . 4 . 4 . 6 . 3 . 2 . 8 . 4	
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	20, Avenue Raymond Aron	
	Code postal et ville	92160	ANTONY
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		01 49 91 57 27	
N° de télécopie (facultatif)		01 49 91 46 10	
Adresse électronique (facultatif)			



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE 21 JUIN 2001 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0108157 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI		DB 540 W / 190600	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>			ML/2551		
6 MANDATAIRE					
Nom			ROUSSEAU		
Prénom			Pierrick		
Cabinet ou Société			Aventis Pharma S.A. Département des Brevets		
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel					
Adresse	Rue		102, Route de Noisy		
	Code postal et ville		93235	ROMAINVILLE CEDEX	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>			01 49 91 53 12		
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>			01 49 91 46 10		
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>					
7 INVENTEUR (S)					
Les inventeurs sont les demandeurs			<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée		
8 RAPPORT DE RECHERCHE			Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)		
Établissement immédiat ou établissement différé			<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Paiement échelonné de la redevance			Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non		
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES			Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :</i>		
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes					
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) ROUSSEAU Pierrick Mandataire			VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 		

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

FORMULATION PHARMACEUTIQUE AU GOUT MASQUE ET
SON PROCEDE DE PREPARATION

La présente invention a pour objet une formulation
5 pharmaceutique se présentant sous la forme d'une poudre
destinée à l'administration en suspension aqueuse par la voie
orale, ayant le goût masqué, son procédé de préparation ainsi
qu'une méthode de masquage du goût de produits
pharmaceutiques.

10

Il est bien connu que de nombreux produits pharmaceutiques
destinés à être administrés par la voie orale ont un goût
très désagréable et parfois une rémanence très grande. C'est
notamment le cas des produits antibiotiques désignés
15 communément sous le nom de macrolides ou macrolides-like,
comme les kétolides, de céphalosporines ou de quinolones.
Ceci revêt bien entendu une importance particulière dans le
cas où lesdits produits pharmaceutiques sont destinés à être
administrés aux enfants.

20

De multiples procédés de masquage de goût des produits
pharmaceutiques ont été décrits dans la littérature. Le plus
souvent, ces procédés consistent à recouvrir les
microparticules des produits d'un film qui disparaît après le
25 passage dans la bouche. On peut citer par exemple l'article
de Roy "Taste masking in oral pharmaceuticals",
Pharmaceutical Technology - April 1994 - p. 84 - 99 ou la
demande de brevet WO 98/14179. Il existe également des
procédés dans lesquels les matières actives sont incluses
30 dans des matrices permettant leur libération dans le corps
dans des conditions déterminées. De telles matrices sont
décrites par exemple par C. Brossard dans Actualités
Pharmaceutiques - N° 388 - Juillet-Août 2000, ou dans les
demandes de brevets WO 99/08660, WO 99/17742 ou EP 1027887.

35

Un problème à résoudre dans le cas d'une matrice est de faire
en sorte que la biodisponibilité de la matière active incluse
dans une matrice demeure acceptable, compte tenu que les

composants (hors principe actif) de la matrice que l'on peut être amené à utiliser ne sont pas nécessairement favorables, pour diverses raisons qui leur sont propres.

5 L'invention a pour objet une formulation pharmaceutique au goût masqué et dont le masquage persiste lors de l'administration de la formulation, notamment sous forme de suspension dans un véhicule aqueux, caractérisée en ce qu'elle renferme au moins les éléments suivants :

10

a) - un polymère cellulosique soluble dans des solvants organiques mais pratiquement insoluble dans l'eau quelque soit le pH ;

15

- un polymère méthacrylique soluble en milieu acide et pratiquement insoluble à pH neutre ou alcalin et

- un principe actif réparti de manière homogène et à l'état moléculaire dans le mélange, lequel se présente sous la forme d'une matrice atomisée ;

20

b) un agent alcalin de nature organique, ou un sel alcalin, pharmaceutiquement acceptable ;

c) un agent adsorbant.

Comme indiqué plus haut, la formulation selon l'invention est destinée à être mise en suspension dans l'eau puis, le cas échéant, stockée en l'état pendant quelques jours, en pratique de 5 à 10 jours, pendant sa période d'absorption.

Il est important de noter que chacun des trois éléments de la formulation coopère avec les deux autres, mais que la totalité des trois éléments est toutefois indispensable pour obtenir l'effet de masquage de goût recherché, lors de l'absorption de la formulation selon l'invention.

De manière non limitative, les différents constituants de la formulation selon l'invention, lesquels doivent être, bien évidemment, pharmaceutiquement acceptables, peuvent être choisis comme suit :

Le polymère cellulosique est notamment l'éthylcellulose. Il doit être soluble dans les solvants organiques mis en œuvre dans le procédé selon l'invention et aussi insoluble dans l'eau que possible, quel que soit le pH.

5

Le polymère méthacrylique doit être soluble dans l'eau à pH acide (5 ou inférieur à 5) et aussi insoluble que possible à pH neutre et alcalin, et sa fonction est, dans un premier temps, de faire en sorte que seule la proportion relativement
10 faible de principe actif qui se trouve à la surface des microparticules constituant la formulation, soit accessible à la dissolution après mise en suspension dans l'eau en vue de l'absorption et, dans un second temps, d'assurer une bonne biodisponibilité du principe actif après son ingestion. Il
15 est notamment choisi parmi les polymères connus sous l'appellation Eudragit E et disponibles auprès de la firme Rohm Pharma GmbH, lesquels sont des polymères cationiques formés à partir de 2-diméthylaminoéthyl methacrylate et de méthacrylates neutres.

20

L'agent alcalin assure un pH alcalin à la formulation après la mise en suspension de celle-ci dans l'eau en vue de son absorption et fait en sorte que la majeure partie du principe actif dispersé dans la matrice, demeure inaccessible à la
25 dissolution après mise en suspension dans l'eau. Ce faisant il contribue à limiter le goût désagréable. Il est notamment choisi dans le groupe constitué par la méglumine, la lysine, le citrate et le carbonate de sodium et de potassium.

30 L'agent adsorbant fait en sorte d'adsorber à sa surface les quantités du principe actif libérées après la mise en suspension de la formulation dans l'eau tout en permettant sa libération dans l'estomac et donc assurant sa bonne biodisponibilité. Ce faisant, il contribue également à
35 limiter le goût désagréable. Il est notamment choisi parmi le talc et le silicate de magnésium et d'aluminium, ce dernier étant plus particulièrement préféré, notamment dans une granulométrie fine.

Le principe actif peut notamment être un antibiotique de type macrolide ou macrolide-like, c'est-à-dire l'érythromycine et ses dérivés tels que par exemple la roxithromycine, la
5 télithromycine, l'azithromycine, la clarithromycine, ou de type céphalosporine, pénicilline, tétracycline, ou quinolone, mais aussi tout autre type de substance administrée par voie orale et possédant un goût désagréable que l'on veuille masquer, pour autant que sa solubilité dans le solvant
10 organique utilisé dans la préparation de la formulation soit suffisante.

L'invention a particulièrement pour objet une formulation telle que définie précédemment, caractérisée en ce que le
15 principe actif est un antibiotique de type macrolide ou macrolide-like tel que ceux mentionnés plus haut, et, plus particulièrement, la télithromycine. Ce composé est décrit par exemple dans le brevet européen EP 0 680 967.

20 Le polymère cellulosique est présent dans la matrice atomisée dans une proportion qui, de préférence, va de 30 % à 50 % en poids et le polymère méthacrylique dans une proportion de 10 % à 25 % en poids.

Le principe actif est présent dans la matrice atomisée à
25 hauteur de 50 % en poids, au maximum.

L'invention a plus particulièrement pour objet une formulation telle que définie précédemment, caractérisée en ce que les proportions de polymères cellulosique et
30 méthacrylique dans la matrice vont respectivement de 40 % à 45 % et de 15 % à 20 % en poids, et en ce que celle du principe actif dans la matrice va jusqu'à 30 % en poids.

Il est admis que pour un produit tel que la télithromycine,
35 une concentration de 10 μ l/ml est déjà inacceptable en raison de son goût désagréable et de sa rémanence très grande. Ainsi, compte-tenu de la quantité importante de principe actif se trouvant à la surface des microparticules de la

matrice, et qui, par conséquent, est accessible à la dissolution, soit une quantité très largement supérieure aux 10 $\mu\text{l/ml}$ ci-dessus, il est surprenant qu'un masquage du goût soit déjà obtenu par simple "emprisonnement" dans la matrice.

5

La formulation selon l'invention peut en outre renfermer un ou plusieurs autres éléments connus séparément de l'homme du métier, en particulier un agent plastifiant hydrophobe et un agent anti-oxydant, pour ce qui concerne la matrice elle-même, ainsi qu'un ou plusieurs agents conservateurs, un ou plusieurs agents sucrants, un agent épaississant, ainsi qu'un ou plusieurs agents aromatisants.

Les éléments ci-dessus peuvent notamment être choisis comme
15 suit :

L'agent plastifiant hydrophobe est par exemple, le dibutyl sébacate ou le diéthylphtalate.

20 L'agent anti-oxydant est, par exemple, l' α -tocophérol, le BHT ou 2,6-di-tert-butyl-4-méthylphénol ou le BHA ou 2-tert-butyl-4-méthoxyphénol.

L'agent conservateur est, par exemple, le méthyl ou le propyl
25 parahydroxybenzoate.

Le ou les agents sucrants sont choisis parmi ceux qui sont communément utilisés dans l'industrie pharmaceutique ou alimentaire, par exemple, le maltitol, le saccharinate de
30 sodium ou le saccharose.

L'agent épaississant est, par exemple, une gomme xanthane ou le sel de sodium de carboxy methyl cellulose.

35 Le ou les agents aromatisants sont choisis parmi ceux qui sont communément utilisés dans l'industrie pharmaceutique ou alimentaire.

Il est connu qu'un composé tel que l'éthylcellulose qui est insoluble dans l'eau, quelque soit le pH, lorsqu'il est présent, à l'intérieur d'une matrice, réduit la biodisponibilité du principe actif en entravant sa diffusion
5 vers les muqueuses où il est absorbé.

Il est également connu qu'un agent adsorbant tel que le silicate de magnésium et d'aluminium réduit également la biodisponibilité d'un principe actif, en raison du fort effet
10 d'adsorption se manifestant à sa surface (voir par exemple Handbook of Pharmaceutical Excipients p. 269-273, 7, 11 et 12 (1994)).

L'homme au métier ne devrait donc pas être incité à utiliser
15 de tels composés pour formuler un principe actif dans les conditions de l'invention.

L'effet bénéfique de masquage de goût obtenu au travers de l'utilisation dans des formulations pharmaceutiques de tels
20 composés devrait donc en toute logique être affecté négativement par la biodisponibilité réduite du principe actif et l'on devrait donc s'attendre à ce que la formulation selon l'invention présente un effet retard en ce qui concerne l'efficacité thérapeutique du principe actif. En fait, tel
25 n'est pas le cas et, de manière inattendue, la formulation démontre au contraire une très bonne biodisponibilité in vivo du principe actif tout en présentant un masquage du mauvais goût dans des proportions tout à fait remarquables.

Ainsi, il a été trouvé dans des tests in vivo que la
30 biodisponibilité peut aller de 60 à 100 % de ce qu'elle est dans le cas des comprimés traditionnels, voire être meilleure dans une proportion pouvant atteindre environ 30 %.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation
35 d'une formulation pharmaceutique telle que définie précédemment, caractérisé en ce que l'on mélange au sein d'un solvant organique un polymère cellulosique et un polymère

méthacrylique tels que définis plus haut, et, le cas échéant, un agent plastifiant et un agent anti-oxydant tels que définis plus haut, ajoute ensuite le principe actif, puis passe la solution obtenue dans un atomiseur pour obtenir une
5 poudre se présentant sous la forme d'une matrice atomisée, mélange ladite poudre avec un agent alcalin et un agent adsorbant tels que définis plus haut, et, le cas échéant, avec un ou plusieurs éléments choisis dans le groupe constitué par les agents conservateurs, les agents sucrants,
10 les agents épaississants et les agents aromatisants, tels que définis plus haut et obtient la formulation attendue.

Le solvant organique est choisi de telle manière qu'il soit un bon solvant à la fois du polymère cellulosique, du
15 polymère méthacrylique, du principe actif et, le cas échéant, des agents plastifiant et anti-oxydant. Ainsi, on peut notamment utiliser des solvants tels que les hydrocarbures halogénés, notamment le chlorure de méthylène, les alcools, notamment l'éthanol et l'isopropanol et les cétones,
20 notamment l'acétone et la méthyl éthyl cétone.

L'invention a encore pour objet un procédé de masquage du goût d'un principe actif pharmaceutique destiné à l'administration en suspension aqueuse par voie orale,
25 caractérisé en ce que l'on emprisonne de manière homogène ledit principe actif à l'intérieur d'une matrice constituée d'au moins un polymère cellulosique et un polymère méthacrylique tels que définis précédemment et y associe au moins un agent alcalin et un agent adsorbant tels que définis
30 précédemment.

L'exemple suivant illustre l'invention sans toutefois la limiter :

35 1/ Préparation d'une solution pour atomisation

On utilise au départ les ingrédients suivants :

Composition	g	1 lot (g)
Télithromycine	30.0	1050.0
Eudragit E 100®	18.0	630.0
Ethylcellulose N10	44.0	1540
Dibutyl sebacate	7.50	262.5
α -tocophérol	0.50	17.5
Chlorure de méthylène q.s.p	1000	35000

On opère comme suit :

Dans 20 litres de chlorure de méthylène sous agitation
5 modérée, on ajoute le dibutyl sébacate, l' α -tocophérol,
l'Eudragit E 100® et l'éthylcellulose N10. On maintient
l'agitation toute une nuit.

Une heure avant le début de l'atomisation, on solubilise la
télithromycine dans la solution de polymères et complète au
10 poids désiré avec le chlorure de méthylène.

2/ Atomisation

L'opération est réalisée dans un atomiseur, selon les
15 paramètres suivants :

Température d'entrée : 85°C

Température de sortie : 50-55°C

Diamètre de la buse : 1 mm

Pression de pulvérisation : 0.9 bar

20

La buse et la chambre de dessiccation sont placées
entièrement sous azote.

3/ Séchage secondaire

25

L'atomisat est étalé sur des plateaux et placé dans une étuve
sous flux d'azote à température ambiante pendant 24 heures.
On obtient en définitive un atomisat à 30 % de principe
actif.

4/ Préparation du mélange final

Composition	G/flacon	Soit pour 2000 flacons (g)
Atomisat à 30 % de télithromycine	8,334	16668
Méglumine	0,400	800
Veegum (F) ® (1)	2,000	4000
Rhodigel ultra ® (2)	0,025	50
Maltitol P 90 (3)	13,526	27052
p.hydroxybenzoate de méthyle	0,100	200
p.hydroxybenzoate de propyle	0,015	30
Saccharinate de sodium	0,300	600
Arôme fraise (05)	0,300	600

- (1) Silicate de magnésium et d'aluminium de granulométrie fine.
- (2) Gomme xanthane.
- (3) P 90 désigne une granulométrie particulière du maltitol.

On utilise un mélangeur dit "par retournement".

- 10 Avant d'introduire les produits dans le mélangeur, on les passe dans un tamis ayant une ouverture de maille de 850 µm. On réalise ensuite le mélange comme suit :

- 15 - prémélange : tous les excipients et seulement 1/3 du maltitol sont mélangés pendant 10 minutes à 20t/mn ;
- mélange : on ajoute au prémélange le reste de maltitol et l'atomisat, puis mélange pendant 30 minutes à 20 t/mn.

Le mélange final est ensuite réparti dans les flacons.

- Il est à noter que les appellations Eudragit E, Veegum F et
- 20 Rhodigel ultra sont des marques déposées.

REVENDICATIONS

- 1) Une formulation pharmaceutique au goût masqué et dont le masquage persiste lors de l'administration de la formulation
5 notamment sous forme de suspension dans un véhicule aqueux, caractérisée en ce qu'elle renferme au moins les éléments suivants:
- a) - un polymère cellulosique soluble dans des solvants
10 organiques mais pratiquement insoluble dans l'eau quelque soit le pH ;
- un polymère méthacrylique soluble en milieu acide et pratiquement insoluble à pH neutre ou alcalin et
- un principe actif réparti de manière homogène et à
15 l'état moléculaire dans le mélange, lequel se présente sous la forme d'une matrice atomisée ;
- b) un agent alcalin de nature organique ou un sel alcalin, pharmaceutiquement acceptable ;
- c) un agent adsorbant.
- 20
- 2) Une formulation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le polymère cellulosique et le polymère méthacrylique sont respectivement l'éthylcellulose et un polymère cationique formé à partir de 2-diméthylaminoéthyl
25 méthacrylate et de méthacrylates neutres.
- 3) Une formulation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que l'agent alcalin et l'agent adsorbant sont choisis respectivement dans le groupe constitué par la
30 méglumine, la lysine, les citrates de sodium et de potassium, et les carbonates de sodium et de potassium, et dans le groupe constitué par le silicate de magnésium et d'aluminium et le talc.
- 35 4) Une formulation selon la revendication 3, caractérisée en ce que l'agent alcalin et l'agent adsorbant sont respectivement la méglumine et le silicate de magnésium et d'aluminium.

- 5) Une formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le principe actif est un antibiotique de type macrolide ou macrolide-like,
- 5 céphalosporine, pénicilline, tétracycline ou quinolone.
- 6) Une formulation selon la revendication 5, caractérisée en ce que le principe actif est la télithromycine.
- 10 7) Une formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que :
- le polymère cellulosique est présent dans la matrice atomisée dans une proportion allant de 30 % à 50 % en poids
 - 15 et le polymère méthacrylique, dans une proportion allant de 10 % à 25 % en poids, et
 - le principe actif est présent dans la matrice atomisée à hauteur de 50 % en poids, au maximum.
- 20 8) Une formulation selon la revendication 7, caractérisée en ce que les proportions de polymères cellulosique et méthacrylique dans la matrice vont respectivement de 40 % à 45 % et de 15 % à 20 % en poids, et en ce que celle du
- 25 principe actif est de 30 % en poids, au maximum.
- 9) Une formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle renferme en outre au sein de la matrice, un agent plastifiant hydrophobe et / ou un
- 30 agent anti-oxydant.
- 10) Une formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle renferme en outre un ou plusieurs éléments choisis parmi les agents conservateurs,
- 35 les agents sucrants, les agents épaississants et les agents aromatisants.
- 11) Procédé de préparation d'une formulation pharmaceutique

telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que l'on mélange au sein d'un solvant organique un polymère cellulosique et un polymère méthacrylique, tels que définis à la revendication 1, et, le cas échéant, un agent plastifiant hydrophobe et un agent anti-oxydant, ajoute ensuite le principe actif, puis passe la solution obtenue dans un atomiseur pour obtenir un produit se présentant sous la forme d'une matrice atomisée, mélange ladite poudre avec un agent alcalin et un agent adsorbant tels que définis plus haut, et, le cas échéant, avec un ou plusieurs éléments choisis dans le groupe constitué par les agents conservateurs, les agents sucrants, les agents épaississants et les agents aromatisants et obtient la formulation attendue.

15

12) Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que le solvant organique utilisé est choisi dans le groupe constitué par les hydrocarbures halogénés, les alcools et les cétones.

20

13) Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que le solvant est le chlorure de méthylène.

14) Procédé de masquage du goût d'un produit pharmaceutique destiné à l'administration en suspension aqueuse par voie orale, caractérisé en ce que l'on emprisonne de manière homogène ledit principe actif à l'intérieur d'une matrice constituée d'au moins un polymère cellulosique et un polymère méthacrylique tels que définis à la revendication 1 et y associe au moins un agent alcalin tel que défini à la revendication 1 et un agent adsorbant.

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.. / 1..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		2551	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0108157	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Formulation pharmaceutique au goût masqué et son procédé de préparation.			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
AVENTIS PHARMA S.A. 20, avenue Raymond Aron 92160 ANTONY			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		BECOURT	
Prénoms		Philippe	
Adresse	Rue	17 rue Paul Sperling	
	Code postal et ville	91300	MASSY
Société d'appartenance (facultatif)		AVENTIS PHARMA S.A.	
Nom		CHAUVIN	
Prénoms		Josiane	
Adresse	Rue	5 rue du Dr. Héries	
	Code postal et ville	77230	MONTGE en GOELE
Société d'appartenance (facultatif)		AVENTIS PHARMA S.A.	
Nom		SCHWABE	
Prénoms		Detlev	
Adresse	Rue	55 rue Jean Mermoz	
	Code postal et ville	92380	GARCHES
Société d'appartenance (facultatif)		AVENTIS PHARMA S.A.	
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
Romainville, le 2 Septembre 2002.			
Jean-Claude VIEILLEFOSSE Mandataire			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

